



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 029 838

⑤① Int. Cl.⁵: C07C 311/15

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: 87306453.9

⑧⑥ Fecha de presentación : 21.07.87

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: 0 257 787

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: 02.03.88

⑤④ Título: **Un procedimiento para producir un derivado de bencenosulfonamida ópticamente activo.**

③⑩ Prioridad: 21.07.86 JP 86/172285

⑦③ Titular/es:
Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.
No. 3-11 Nihonbashi-Honcho,
2-chome Chuo-Ku
Tokyo, JP

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.10.92

⑦② Inventor/es: Okada, Minoru;
Yoshida, Koichi y
Takanobu, Kiyoshi

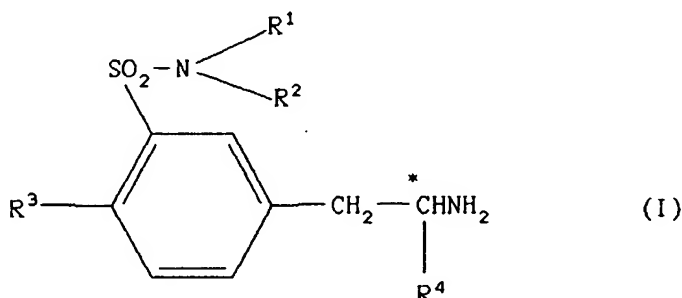
④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.10.92

⑦④ Agente: Ungría Goiburu, Bernardo

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

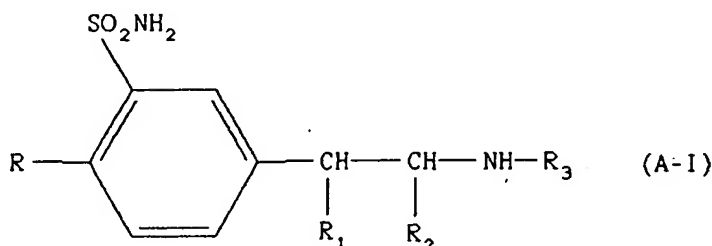
DESCRIPCION

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir derivados de bencenosulfonamida ópticamente activos que se presentan por la fórmula general (I) siguiente y son útiles como agentes antihipotensivos y como intermedios para la fabricación de fármacos ópticamente activos,



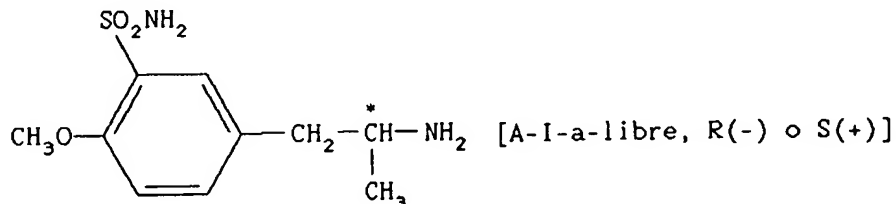
donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y grupos alquilo inferior; R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, hidroxilo o alcoxilo inferior; y R^4 representa un grupo alquilo inferior.

La mayoría de los compuestos (I) se conocen de la publicación de patente japonesa número 18353 (1983), que describe compuestos de fórmula (A-I)



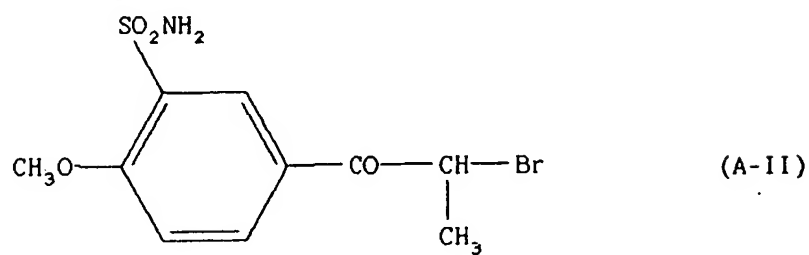
(donde R es un grupo alquilo inferior, alcoxilo inferior o hidroxilo; R_1 es un átomo de hidrógeno o halógeno o hidroxilo; R_2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; y R_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), indica que están incluidos todos los isómeros ópticos relacionados y afirma que los compuestos (A-I) son útiles como agentes antihipotensivos que carecen de efectos secundarios, como pudieran ser el aumento de la frecuencia cardíaca y palpitaciones.

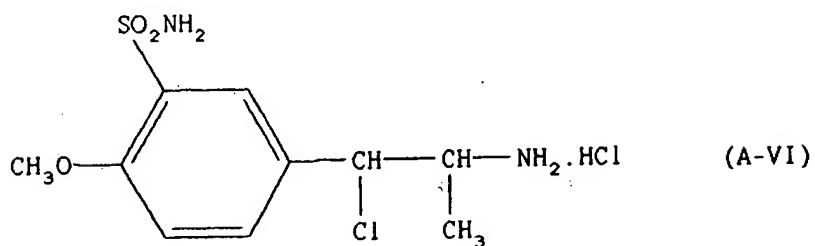
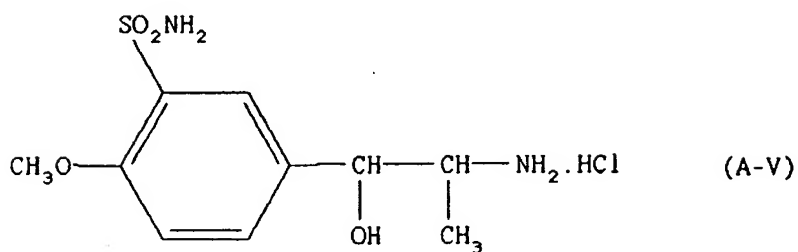
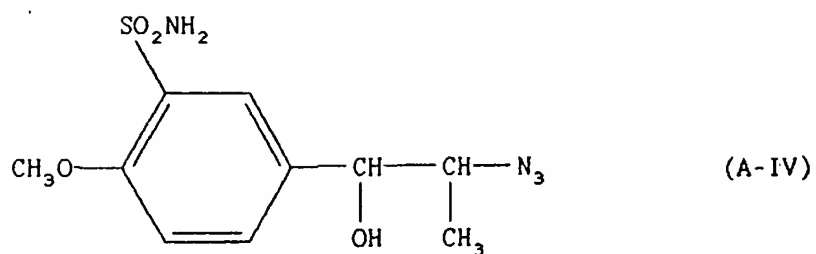
Los autores de la presente invención describieron en la publicación de patente japonesa número 110665 (1981), concretamente en los Ejemplos 23 y 24, que los derivados de fenetilamina sustituidos con sulfamoilo que tienen un efecto bloqueante de los receptores α adrenérgicos y son útiles como agentes hipotensivos, se pueden preparar a partir de los compuestos ópticamente activos

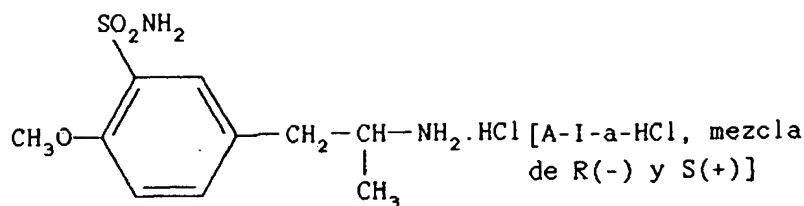


No se describió la preparación de estos compuestos de partida ópticamente activos, pero de hecho fueron preparados por resolución óptica de una mezcla racémica [una mezcla de A-I-a, R(-) y S(+)] ob-

tenida por el método descrito en la publicación de patente japonesa número 18353 (1983) mencionada antes, mediante las etapas de reacción que se dan a continuación:







10 Etapa 6 Resolución óptica

15 [A-I-a-HCl, R(-) o S(+)]

20 Base

25 [A-I-a-libre, R(-) o S(+)]

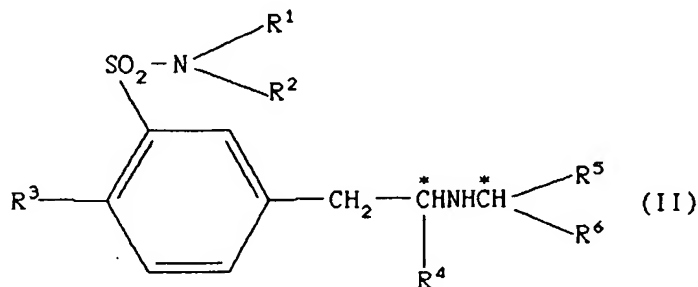
30 En el método de fabricación anterior, se preparan sales de los compuestos (I) a partir de haloalquil sulfamoylfenil cetona (II) vía seis etapas de reacción; este método es poco conveniente debido a las numerosas etapas de reacción implicadas y al bajo rendimiento del producto.

35 Cuando sólo se va a poner en uso como fármaco un isómero óptico de un compuesto (I), el rendimiento útil será menos de la mitad, lo que sube aún más el coste de fabricación.

40 Esta desventaja es más acusada cuando se utiliza un compuesto (I) como intermedio para la fabricación de fármacos ópticamente activos; su uso en la práctica no es ventajoso, como ocurre con otro tipo de intermedio descrito en la publicación de patente japonesa número 10665, las m-(1-halo-2-aminoalquil sustituido)-O-bencenosulfonamidas sustituidas, cuya resolución óptica es difícil.

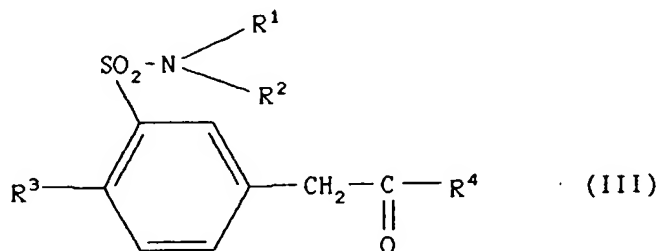
Los estudios exhaustivos llevados a cabo para encontrar un método más ventajoso para sintetizar los compuestos (I) han tenido como resultado el hallazgo de un método de preparación más simple con rendimientos de reacción y ópticos inhabitualmente altos por separación diastereomérica.

45 Por lo tanto, esta invención proporciona un procedimiento para producir compuestos de fórmula (I), que comprende descomponer un derivado de m-(alquilaminoalquil 2-sustituido)bencenosulfonamida de fórmula (II):

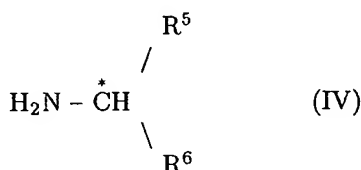


(donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen como antes; R^5 representa un grupo alquilo inferior, carboxi alquilo inferior o alcoxi inferior carbonil alquilo inferior; y R^6 es un grupo carboxilo o alcoxi inferior carbonilo. Las realizaciones en las que R^1 - R^5 se definen como antes y R^6 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido son el objeto de una solicitud divisional.

La mejor manera de preparar los compuestos (II) es someter a reacción una bencil sustituido con sulfamoilo alquil inferior cetona (III)



(donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen como antes), con una alquilamina sustituida, ópticamente activa, (IV)



(donde R^5 y R^6 se definen como antes), en presencia de un agente reductor. En la definición de los grupos de esta memoria, el término "inferior" significa, salvo indicación en contrario, cadenas lineales o ramificadas de 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente aquellas que no contienen carbonos asimétricos.

Por lo tanto, como ejemplos ilustrativos de grupos alquilo inferior, se pueden citar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo y neopentilo; y de grupos alcoxi inferior son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, t-butoxi, pentiloxi e isopentiloxi. Concretamente, se prefiere que el alquilo inferior representado por R^5 sea metilo, etilo, isopropilo o isobutilo, mejor aún metilo.

Entre los ejemplos típicos de grupos carboxi alquilo inferior, se incluyen carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo y carboxipentilo. Como ejemplos de grupos alcoxi inferior carbonil alquilo inferior, se pueden mencionar los ésteres de los carboxi alquilo inferiores anteriores con un alcohol inferior, tales como metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, propoxycarbonilmetilo, isopropoxycarbonilmetilo, butoxycarbonilmetilo, isobutoxycarbonilmetilo, t-butoxycarbonilmetilo, pentiloxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, propoxycarboniletilo, isopropoxycarboniletilo, butoxycarboniletilo, isobutoxycarboniletilo, t-butoxycarboniletilo, pentiloxycarboniletilo, metoxycarbonilpropilo, etoxycarbonilpropilo, t-butoxycarbonilpropilo, metoxycarbonilbutilo, etoxycarbonilbutilo, t-butoxycarbonilbutilo, metoxycarbonilpentilo, etoxycarbonilpentilo y t-butoxycarbonilpentilo.

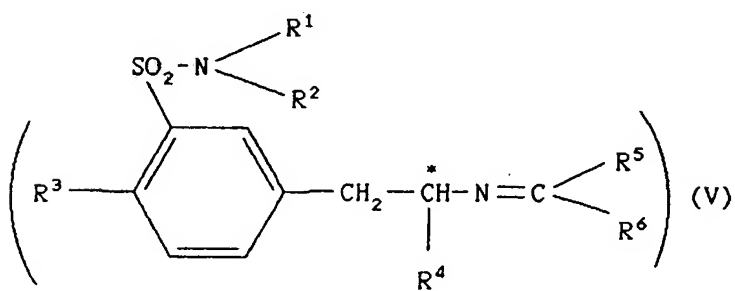
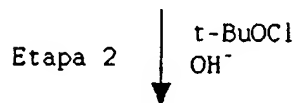
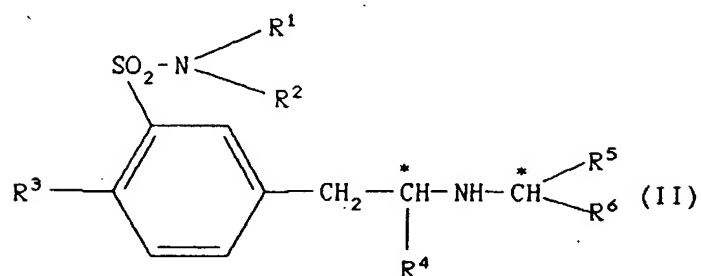
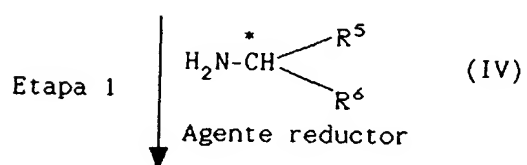
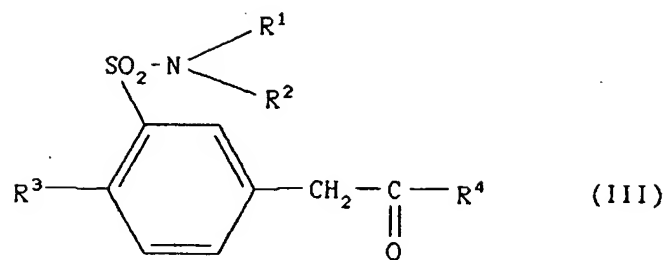
El término "descomposición" en este contexto se refiere a una reacción de descomposición por la que se elimina R^5 - CH_2 - R^6 o R^5 -CO- R^6 estereoespecíficamente de un compuesto (II); el método comprende

la formación de una base de Schiff ($-N=C \begin{array}{l} R^5 \\ R^6 \end{array}$) seguida de hidrólisis.

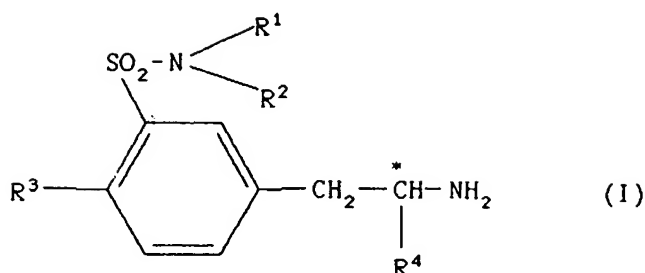
Cuando R^6 es un grupo carboxilo o alcoxi inferior carbonilo, el compuesto (IV) es un aminoácido ópticamente activo o un éster alquílico inferior del mismo. Entre los ejemplos preferidos de estos aminoácidos, se incluyen alanina, valina, ácido aspártico y ácido glutámico.

A continuación se muestra el esquema de reacción que se utiliza en el procedimiento de síntesis de

esta invención.



Hidrólisis



(donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se definen como antes; y R^7 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi inferior carbonilo).

A continuación, se describen los detalles preferidos para cada etapa de reacción del procedimiento de la invención.

Etapas 1

El compuesto (II) se prepara por condensación entre el compuesto (III) y el compuesto (IV) en presencia de un agente reductor.

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol o benceno, utilizando los dos reactivos en cantidades casi equimolares (o con un ligero exceso de uno cualquiera de ellos), en presencia de hidruro de litio y aluminio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o borano, o por reducción catalítica, a presión elevada si es preciso, en presencia de un catalizador tal como níquel Raney, platino/carbono, paladio/carbono y óxido de platino, o por reducción electrolítica empleando cobre o platino como cátodo. De los tres modos de reducción que se acaban de citar, se prefiere la reducción catalítica ya que es fácil de llevar a cabo y el rendimiento óptico es el más elevado.

La temperatura y el tiempo de reacción pueden variar dependiendo del tipo y la cantidad de reactivos utilizados, el tipo de agente reductor, las condiciones de presión y otros factores. Sin embargo, generalmente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o elevada, preferiblemente a unos 40-80°C, durante 1 a 48 horas, a presión normal y durante un periodo de tiempo más corto a presión elevada.

Cuando se aplica presión, esta será de 1 a 100 atmósferas, preferiblemente de 2 a 20 atmósferas.

La síntesis descrita anteriormente de aminas secundarias por condensación reductiva entre un compuesto carbonílico y una amina puede transcurrir en dos etapas separadas: una reacción de deshidratación (utilizando, por ejemplo, un separador Dean-Stark) para formar una base de Schiff, y la reducción de la base de Schiff aislada.

La reacción de esta etapa produce preferencialmente un compuesto (II) cuya configuración absoluta en torno al carbono asimétrico unido a R^4 es la misma que la del carbono asimétrico unido a R^5 y R^6 en el compuesto (IV) utilizado como reactivo. Para ser más específicos, la reacción da preferencialmente el isómero R,R o el isómero S,S:

El compuesto final (II) de esta etapa, después de aislarlo o sin aislarlo, se somete a la etapa siguiente en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

La Etapa 1 se puede explicar mejor con el siguiente ejemplo:

Una mezcla del compuesto III y el compuesto apropiado IV, óxido de platino y metanol se puede someter a reducción catalítica a 50-52°C a presión atmosférica durante 20 horas, en una atmósfera de hidrógeno (relación R/S en la solución de reacción: 85:15). Al final de la reacción, el óxido de platino se puede separar por filtración, el filtrado se puede acidular por adición de una solución etanólica de cloruro de hidrógeno y el disolvente se puede destilar a presión reducida. Se puede agregar acetona al residuo para que cristalice y la mezcla resultante se puede calentar a reflujo durante una hora para obtener una sal cristalina de hidrocloreuro del correspondiente compuesto II y los cristales se pueden recoger por filtración cuando la mezcla se ha enfriado. Este ciclo de operaciones se puede repetir cuatro veces, con lo que se obtendrán cristales con una pureza óptica del 98,0%.

Se puede conseguir una purificación aún mejor mezclando los cristales con agua y acetona, calentando y dejando enfriar la mezcla como antes.

Etapa 2

Un compuesto (II) obtenido en la Etapa 1 se convierte en el compuesto (I) correspondiente, o en una sal del mismo, por reacción con hipoclorito de t-butilo seguida de hidrólisis.

Se agrega el compuesto (II) y el hipoclorito de t-butilo (en cantidades prácticamente equimolares o con un ligero exceso) a un disolvente orgánico (v.g., metanol, etanol, éter o benceno) bajo enfriamiento. A continuación, se agrega una base, tal como un alcóxido de metal alcalino (v.g., etóxido de sodio). Esta reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras.

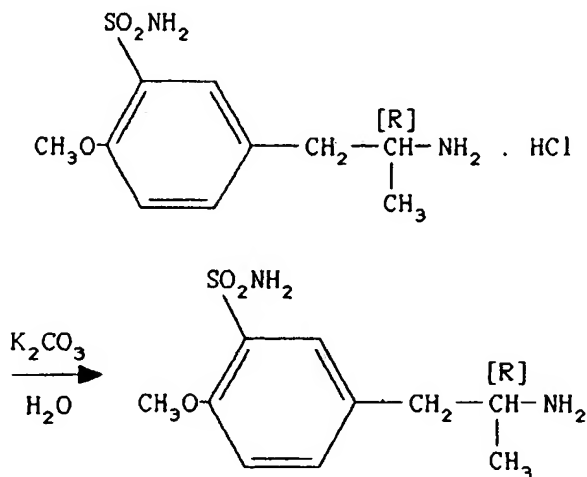
Después de eliminar el disolvente, el producto de reacción se descarboxila si es necesario y se pone en contacto con agua en presencia de un ácido (v.g., ácido clorhídrico o ácido sulfúrico), preferiblemente a la temperatura ambiente.

La configuración absoluta en el carbono asimétrico del compuesto (I) así obtenido es la misma que en el carbono asimétrico unido a R⁴ en el compuesto (II), independientemente de que los dos átomos de carbono asimétricos en el compuesto (II) tengan o no la misma configuración absoluta.

Los compuestos preparados por el método descrito antes se pueden aislar y purificar por las técnicas químicas que se emplean habitualmente, tales como filtración, cristalización y recristalización.

Etapa 3

La Etapa 3 convierte el producto de la Etapa 2 en una base libre. A continuación se dan ejemplos de dos métodos que se pueden utilizar para llevar a cabo esta etapa:



Método [A]

Se disolvió hidrocloreuro de (R)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida (20 g) en 140 ml de agua y se agregaron 50 ml de una solución saturada de carbonato de potasio. Después de separarse cristales, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante dos horas y los cristales se recogieron por filtración y recristalizaron en 75 ml de agua, obteniéndose 14,2 g de (R)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida.

Rendimiento: 82%.

Punto de fusión: 166-167°C (desc.)

$[\alpha]_D^{23}$: -17,3 (c=1,07, MeOH)

Análisis elemental (C₁₀H₁₆N₂O₃S):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Calculado:	49,16	6,60	11,47	13,12
Encontrado:	49,08	6,49	11,26	13,02

5 Método [B]

Se disolvió hidrocloreto de (R)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida (4,31 g) en 30 ml de agua, se agregaron 21 g de carbonato de potasio anhidro a la solución, se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante dos horas y los cristales que se separaron se recogieron por filtración y se recrystalizaron en 20 ml de agua, obteniendo 3,14 g de (R)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida.

Rendimiento 84%.

Los derivados de bencenosulfonamida ópticamente activos (I) son útiles como agentes antihipotensivos y como intermedios para la obtención de agentes bloqueantes de los receptores α adrenérgicos que tienen una cadena lateral $-\text{CH}_2-\overset{*}{\underset{\text{(alquilo inferior)}}{\text{C}}}-\text{H}-\text{NH}-$ en la posición meta, que se describen en las publicaciones de

las patentes japonesas números 110665 (1981) y 136561 (1982).

El procedimiento de esta invención es capaz de producir derivados de bencenosulfonamida ópticamente activos (I) de gran pureza óptica y con rendimientos de reacción y ópticos más elevados, en comparación con el método convencional.

Según el método convencional, la síntesis de un isómero óptico de un compuesto (I) a partir de un compuesto (A-II) precisa seis etapas de reacción (para el hidrocloreto) o siete etapas de reacción (para la base libre), siendo el rendimiento global de la reacción en torno al 10,5% para el primero y en torno al 9% para la segunda.

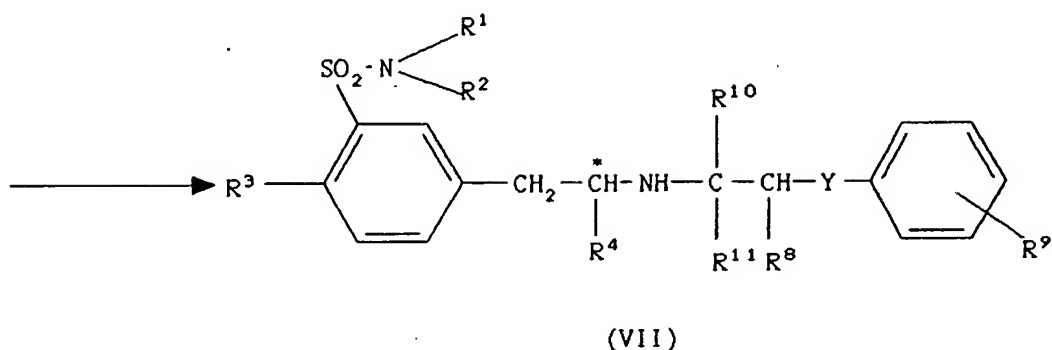
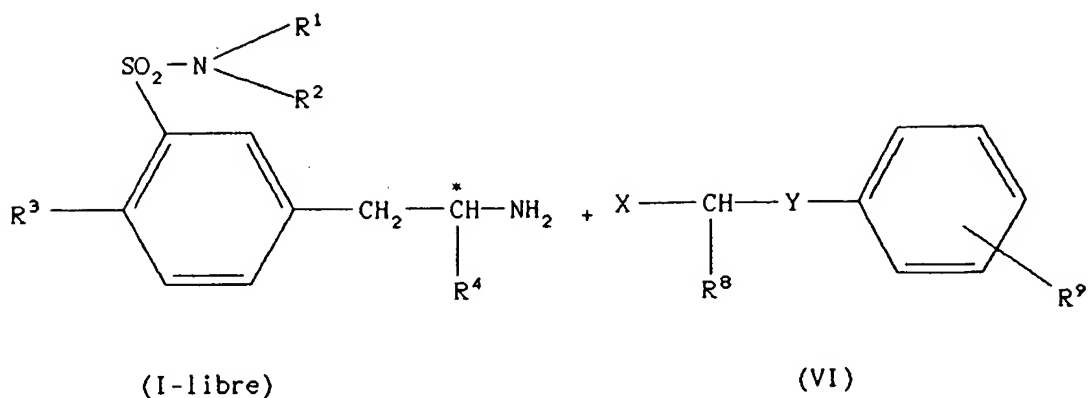
En cambio, el procedimiento de esta invención sólo precisa de dos a cuatro etapas de reacción para obtener un isómero óptico de un compuesto (I) a partir de un compuesto (III). El rendimiento global para el hidrocloreto es del orden del 51,3% y para la base libre es del orden del 43,0% en condiciones óptimas, es decir, 4 a 5 veces mayor que cuando se utiliza el método convencional.

Además, el procedimiento de esta invención da productos finales de alta pureza óptica, por lo que el rendimiento óptico también es muy elevado [hasta el 99,8%].

El procedimiento de esta invención es sencillo de realizar debido a las escasas etapas de reacción implicadas y se pueden conseguir rendimientos aún más altos eligiendo condiciones de reacción óptimas. Las reacciones implicadas transcurren de manera muy uniforme en condiciones suaves y el uso de cantidades mayores de los reactivos no hace descender el rendimiento, lo que hace al procedimiento de esta invención adecuado para producción comercial.

45 Etapa 4

Los compuestos que tienen efecto bloqueante sobre los receptores α adrenérgicos se pueden obtener a partir de un compuesto (I) por la reacción siguiente:



35 (donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se definen como antes; X es un radical $\text{Hal} - \text{C} \begin{matrix} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{matrix}$ o un grupo formilo; Hal

40 representa un átomo de halógeno; R^8 , R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y grupos alquilo inferiores; y es un grupo metileno o un átomo de oxígeno y R^9 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, alcoxi inferior o alquenoiloxi inferior).

45 El átomo de halógeno Hal puede ser yodo, bromo o cloro y el grupo alquenoiloxi inferior R^9 es, por ejemplo, viniloxi, aliloxi, buteniloxi, isobuteniloxi o penteniloxi.

50 Las m-(aminoalquil sustituido)bencenosulfonamidas ópticamente activas (VII) que tienen un efecto bloqueante de los receptores α adrenérgicos y son útiles como agentes antihipertensivos se pueden preparar por reacción de un compuesto (I) (en forma de base libre) con un haluro (IV), o por condensación reductiva entre un compuesto (I) (base libre) y un derivado formilado del compuesto (VI).

55 Es preferible que el átomo de carbono al que está unido R^8 y el que está unido a R^{10} y R^{11} no sean átomos de carbono asimétricos. Si uno cualquiera de estos es asimétrico, se utilizará para la reacción un compuesto ópticamente activo (VI) aislado previamente.

60 Cuando X en el compuesto (VI) es $\text{Hal} - \text{C} \begin{matrix} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{matrix}$ es preferible llevar a cabo la reacción en ausencia de

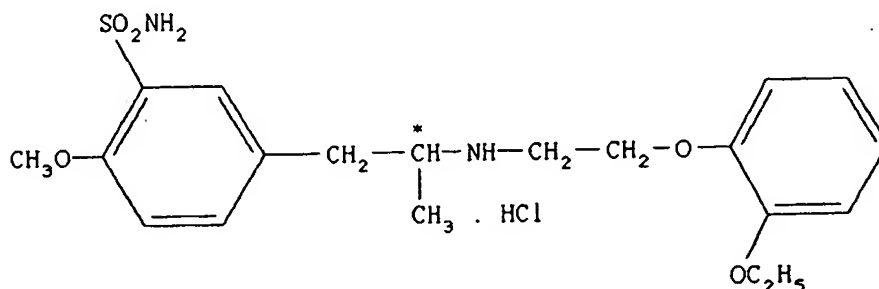
disolvente o en un disolvente orgánico (v.g., benceno, tolueno, xileno, dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano, metanol o etanol) a la temperatura ambiente, a temperatura elevada o a reflujo, utilizando

la misma cantidad o un ligero exceso molar del compuesto (VI).

En algunos casos, la adición de una amina secundaria o terciaria (v.g. piridina, picolina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina o dimetilamina) o de una base inorgánica (v.g., carbonato de potasio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio) es eficaz para garantizar que la reacción transcurre suavemente.

Cuando se utiliza un derivado formilado como compuesto (VI), la reacción se puede llevar a cabo prácticamente de la misma manera que en la Etapa 1 del procedimiento de esta invención.

A continuación se da un ejemplo del procedimiento de la Etapa 4:



En 120 ml de etanol, se disolvieron 2,4 g de R(-)-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibencenosulfonamida (es decir, (R)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida) y 1,2 g de bromuro de 2-(o-etoxifenoxi)etilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se separó por destilación y el residuo se alcalinizó con hidróxido de sodio acuoso a 10%. El producto oleaginoso que se separó se extrajo con acetato de etilo y la solución extracto se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se sometió a destilación y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo-metanol 9:5, obteniéndose así 1,5 g de cristales brutos. Los cristales brutos se trataron con ácido clorhídrico etanólico para obtener hidrocloreto de R(-)-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]-2-metiletil]-2-metoxibencenosulfonamida.

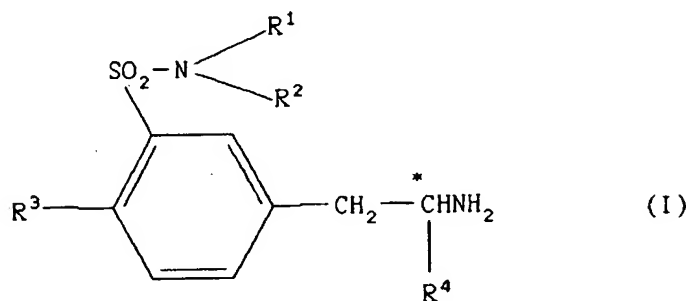
Punto de fusión: 228-230°C.

Análisis elemental ($\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$):

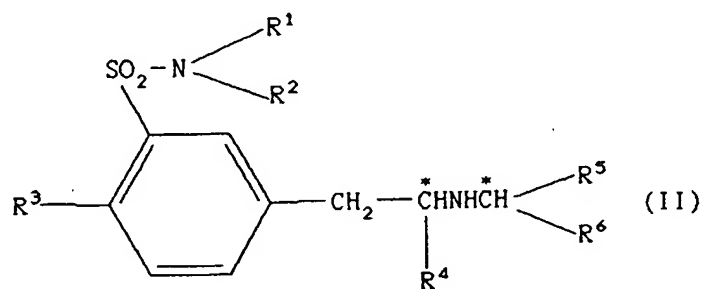
	C(%)	H(%)	N(%)
Calculado:	53,99	6,57	6,30
Encontrado:	53,90	6,64	6,27
$[\alpha]_D^{24}$: -4,0° (c=0,35, metanol)			

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un derivado de bencenosulfonamida ópticamente activo (I):

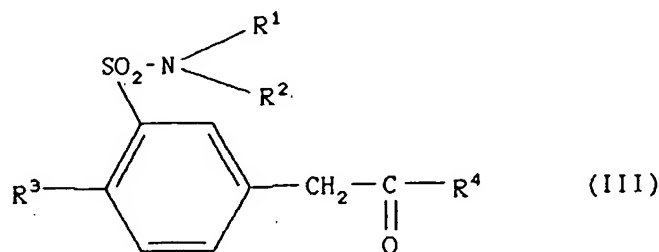


que comprende descomponer el derivado de m-(2-alkil sustituido aminoalkil)bencenosulfonamida (II) siguiente por reacción con hipoclorito de t-butilo seguida de hidrólisis

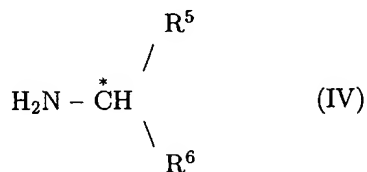


35 (donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-5} ; R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-5} , hidroxilo o alcoxilo C_{1-5} ; R^4 es un grupo alquilo C_{1-5} ; R^5 es un grupo alquilo C_{1-5} , carboxi alquilo C_{1-5} o alcoxi C_{1-5} carbonil alquilo C_{1-5} ; y R^6 es un grupo carboxilo o alcoxi C_{1-5} carbonilo.

40 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto (II) se obtiene por un método que comprende someter a reacción bencil sustituido con sulfamoilo alquil inferior cetona (III)



55 con una alquilamina sustituida, ópticamente activa, (IV)



en presencia de un agente reductor.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, donde el producto resultante (I) se somete adicionalmente a la reacción siguiente:

5

10

15

20

25

30

35

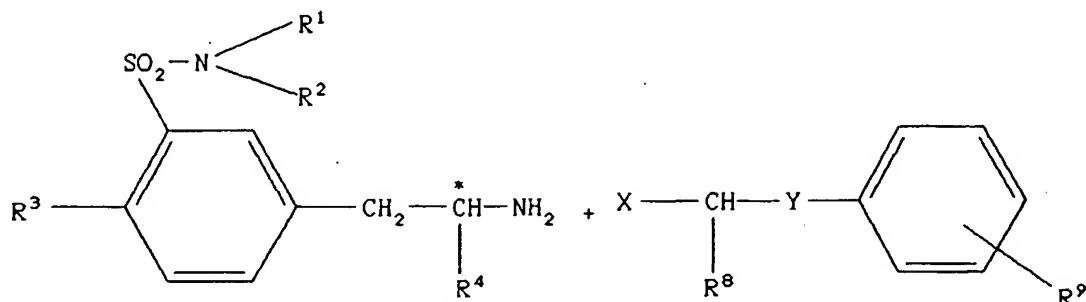
40

45

50

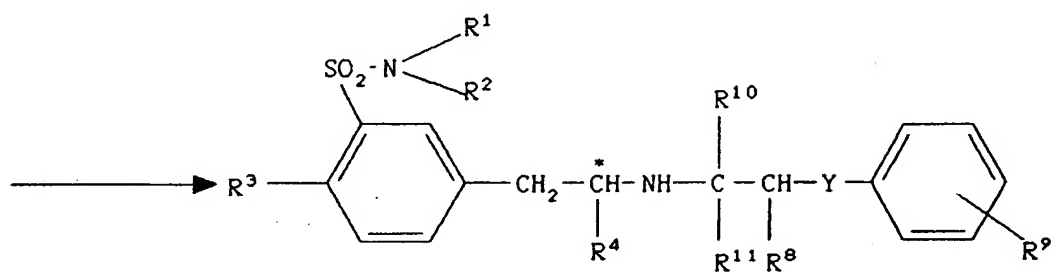
55

60



(I-libre)

(VI)



(VII)

donde X es un radical $\text{Hal} - \overset{\text{R}^{10}}{\underset{\text{R}^{11}}{\text{C}}} -$ o un grupo formilo; Hal representa

un átomo de halógeno; R⁸, R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C₁-₅; Y es un grupo metileno o un átomo de oxígeno y R⁹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-₅, alcoxilo C₁-₅ o alqueniloxi C₁-₅).

4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la descomposición se hace por eliminación estereoespecífica de R⁵-CH₂-R⁶ o R⁵-CO-R⁶ a partir del compuesto II.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4 donde la descomposición se efectúa por conversión del compuesto I para formar una base de Schiff seguida de hidrólisis.